

# 关注炎症性肠病患者的真菌感染问题\*

王承党<sup>#</sup>

福建医科大学附属第一医院消化内科 消化内镜中心 消化系病研究室(350005)

**摘要** 尽管肠道内真菌数量仅占肠道微生态的很小一部分,但可能参与或促进炎症性肠病( IBD)的发病。由于 IBD 患者的免疫功能失衡,药物使用(如免疫抑制剂、生物制剂等)可能使机体抵抗力下降,易导致真菌感染。深部真菌感染死亡率较高。肠道真菌感染易被误认为是 IBD 疾病活动,不易获得早期诊断和治疗。一旦怀疑真菌感染,可综合真菌学和真菌遗传学信息、真菌抗原和血清抗体检测以及影像学等进行诊断,并进行相应的治疗。

**关键词** 炎症性肠病; Crohn 病; 结肠炎,溃疡性; 真菌; 感染

**Focus on Fungal Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease** WANG Chengdang. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Center of Endoscopy, Institute of Digestive Diseases, Fuzhou (350005)

**Abstract** Although only a small amount of intestinal fungi is accounted for intestinal microflora, they may participate in or promote pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD). The immune function of IBD patient might be reduced by some medications (such as immunosuppressive agents, biological agents), and is therefore more susceptible to fungal infection. The mortality of deep fungal infection is quite high, and intestinal fungal infection might be misinterpreted as the activity of IBD and could not be early diagnosed and treated. Once fungal infection is suspected, diagnosis of fungal infection could be established through the fungal and fungal genetic information, detection of fungal antigen and antibody and imaging examination, thus appropriate treatment could be administered.

**Key words** Inflammatory Bowel Disease; Crohn Disease; Colitis, Ulcerative; Fungi; Infection

近年来,国内炎症性肠病( IBD)的发病率大幅增加,除传统药物外,免疫抑制剂和生物制剂已成为 IBD 治疗的重要选择,因此, IBD 疾病本身和(或)药物使用导致的 IBD 患者真菌感染的增加已成为临床医师关注的热点问题。本文就 IBD 患者肠道真菌菌群变化、真菌感染的临床处置作一评述。

## 一、肠道真菌与 IBD

真菌是人类胃肠道的常驻菌。在分类学上,真菌已独立为界,与动物界、植物界、原核生物界和原生生物界平行。真菌是真核生物,具有坚固的细胞壁和真正的细胞核,根据其生长特性和形态差异,可简单分为酵母、真菌和蕈。对人类有致病性的真菌有 300 余个种类,除新型隐球菌和蕈外,致病性真菌几乎均为霉菌。

真菌存在于皮肤、腔道(如肠道、呼吸道、阴道)等部位,是哺乳动物肠道的常驻微生物。人类消化

道内有超过 1 014 种的微生物群落,其中约 99% 为细菌和古菌,其余为真菌和病毒等<sup>[1]</sup>,因此,真菌通常被认为是肠道微生态中含量很低的一部分,按照鸟枪法测序(shotgun sequencing)技术测定的结果,真菌大约只占肠道微生物的 0.1%,实际上肠道内真菌数量远超过这个数字<sup>[2]</sup>。健康人体消化道中的真菌分为 66 个菌属 184 个菌种,其中念珠菌属占优势,酵母菌、分支孢子菌属也常见。念珠菌属中最常见的是白色念珠菌和光滑念珠菌,由于缺氧和营养受限,消化道中念珠菌的代谢活性很低,目前认为其是机会致病性真菌<sup>[1]</sup>。

正常情况下,消化道的特异性防御系统[如免疫系统、抗微生物肽、吞噬细胞以及人 C 型凝集素域 7 家族成员 A (CLEC7A)、胱天蛋白酶募集域蛋白 9 (CARD9)、白细胞介素 (IL)-17 和 IL-22 信号途径等]和非特异性防御系统(如黏膜、生理性微生物群、消化道动力、防御素、消化液中的酶等)均可抑制真菌过度生长。正常的真菌菌群有助于器官发育、影响肠道正常菌群、参与营养代谢、诱导免疫,

也具有促炎和抗炎作用<sup>[1,3]</sup>。真菌细胞壁上有多种复合物可被肠上皮细胞表面的 Toll 样受体 (TLRs)、C 型凝集素受体 (CLRs) 和 Nod 样受体 (NLRs) 等识别,启动机体免疫系统,释放防御素、细胞因子和趋化因子,还可诱导树突细胞释放 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 和 Th17 细胞因子。其中, Th17 细胞因子可被 CLR Dectin-1 诱导产生, Dectin-1 通过 CARD9 激活胞内信号通路产生作用。这些真菌-机体免疫交互作用可控制炎症与抗炎之间的平衡,也可抑制真菌过度生长,影响肠道其他微生物定植和生长,参与肠道内环境的自稳态形成与稳定<sup>[1-7]</sup>。

尽管许多研究已发现 IBD 患者和 IBD 模型动物的肠道真菌菌群发生了变化,但尚不清楚这种变化是 IBD 发病的启动因素之一,还是发生 IBD 后的肠道微生态失稳态。Qiu 等<sup>[8]</sup>发现,葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎小鼠肠道中真菌的组成明显不同于正常小鼠,其中青霉菌、常威克汉姆酵母 (*Wickerhamomyces*)、链格孢属和念珠菌属增加,而隐球菌属、单胞瓶霉属、*Wallemia* (一种来自海洋的耐盐真菌) 和一种未明确属的酵母菌目明显减少。IBD 患者肠道内真菌菌群亦有明显变化。Li 等<sup>[9]</sup>的研究结果发现,克罗恩病 (CD) 患者肠道炎症部位的黏膜真菌菌群丰度和多样性均明显升高,主要成分也发生明显变化,其中念珠菌属、赤霉菌、甘蓝链格孢菌素、新型隐球菌比例大幅增高,这种真菌丰度和多样性的变化可导致肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、干扰素 (IFN)- $\gamma$ 、IL-10 表达增加。CD 患者粪便真菌菌群发生紊乱,多样性增加,如白色念珠菌属、棒曲霉、新型隐球菌明显增加,粪便真菌多样性与 C 反应蛋白和 CD 疾病活动度呈正相关。因此, CD 患者肠道炎症部位的真菌菌群明显不同于非炎症部位,肠道真菌菌群组成的变化可能与黏膜炎症、疾病活动度有关。

IBD 患者肠道真菌组成改变和侵袭性可能加重肠道炎症反应,增加疾病活动度。Dectin-1 可有效防止真菌通过黏膜屏障, Dectin-1 基因 (CLEC7A) 突变与严重的溃疡性结肠炎 (UC) 关系密切,如 Dectin-1 缺陷小鼠的结肠炎易感性增加,这种小鼠肠道中机会性致病性真菌 (如念珠菌、毛孢子菌等) 数量增加、非致病性真菌数量减少,且其树突细胞作用受限,真菌-宿主免疫交互作用异常,不能有效抑制真菌诱发的炎症反应。同时,真菌侵袭至肠黏膜炎性组织中,野生型小鼠中无此现象发生,野生

型小鼠肠道内真菌被十分有效地限制在肠腔中。因此, Dectin-1 缺陷型小鼠在接受热带念珠菌和 DSS 造模后常出现更严重的结肠炎。目前,尚无证据证实 CLEC7A 是人类 IBD 的易感基因。

肠道真菌与 CD 的关系更复杂,有研究发现 39% ~ 70% 的 CD 患者血清中可检出抗酿酒酵母抗体 (ASCA),提示 CD 患者对肠道某些真菌的免疫耐受降低<sup>[1]</sup>。真菌在急性肠道炎症和慢性复发性结肠炎中的作用可能不同。急性肠道炎症时,真菌对维持肠道细菌菌群和微生物-宿主的稳态起重要作用;而慢性复发性结肠炎时,真菌会易位至其他部位,可能造成新的损害并加重炎症程度<sup>[8]</sup>。

尽管真菌在 IBD 发病机制中的作用尚不明确,但可以明确的是,当机体免疫力下降和真菌负荷增加时,肠道和其他部位的正常真菌菌群就可能成为病原菌,引起真菌感染性疾病,甚至是致命性侵袭性真菌感染<sup>[1-3,7]</sup>。

## 二、IBD 患者真菌感染的风险

根据感染的部位,临床上将真菌病分为浅部真菌病 (包括浅表真菌病、皮肤真菌病) 和深部真菌病 (包括皮下组织真菌病、系统性真菌病)。深部真菌病危害性大,是院内感染的主要类型之一,其临床症状、体征无特异性,缺乏有效诊断工具,病程进展快,预后较差,因此,早期识别和治疗十分重要。

关于 IBD 患者合并真菌感染的统计报告尚不够多,其中一项临床研究发现 IBD 患者的真菌感染率约为 1.8%,其余文献多为个案报道。一些国家针对真菌感染的全国统计报告中也涵盖了 IBD 患者的感染情况。总体而言,IBD 患者真菌感染的风险似乎较低,系统性真菌感染也不常见,但后者的病死率较高,值得重视。法国 2001 ~ 2010 年 10 年间一项以人群为基础的全国统计资料发现,真菌总体感染率为 5.9/10 万人·年,但病死率高达 27.6%<sup>[10]</sup>。Montagna 等<sup>[11]</sup>统计分析意大利 23 家医院 2009 ~ 2011 年间诊断的 232 例真菌感染患者,其中 113 例原发病为血液系统疾病 (HAEs),其余 119 例为非 HAEs,在这些非 HAEs 患者中并没有 IBD 患者;HAEs 的真菌感染总死亡率为 44.2%,非 HAEs 为 35.3%,其中毛霉菌病的病死率更高 (HAEs 为 57.1%,非 HAEs 为 77.8%)。Lichtenstein 等<sup>[12]</sup>报道,在 6 273 例 CD 患者中,3 420 例接受英夫利西单抗治疗,平均随访 5.2 年,5 例发生 6 种真菌感染 (1 例感染了

2 种真菌)。

临床研究发现,真菌感染的危险因素包括中-重度疾病活动度,使用麻醉性镇痛药、糖皮质激素和多种免疫抑制剂,中性粒细胞减少症,使用多种生物制剂(如英夫利西单抗)等<sup>[11-15]</sup>。

病情反复、迁延且疾病活动度高的 IBD 患者罹患真菌感染的概率提高。虽然麻醉性镇痛药物并非 IBD 患者的常用药物,但患者一旦需要使用这类药物,常提示患者病程较也长,或存在肠道不全梗阻、腹腔黏连、营养不良,或有明显的肠外症状等,预示患者可能更多地使用糖皮质激素等降低机体免疫能力的药物,这些情况也是真菌的易感状态。

糖皮质激素是 IBD 患者最常用的诱导缓解期药物,IBD 患者使用糖皮质激素是否会增加真菌感染的机会尚有争议,但临床研究提示,糖皮质激素使用是真菌感染的危险因素之一。一般而言,糖皮质激素使用超过 4 周、或免疫抑制剂联合糖皮质激素超过 10 d,需警惕真菌感染的可能<sup>[11-12]</sup>。一项以人群为基础的队列研究<sup>[15]</sup>纳入了近 100 万名研究对象,其中 275 072 例接受糖皮质激素治疗,2 592 例(0.9%)发生局灶性念珠菌病,510 例(0.2%)发生皮肤真菌病,而 626 339 例未暴露糖皮质激素组(年龄、性别相匹配)的感染例数分别为 1 304 例(0.2%)和 882 例(0.1%)。尽管皮肤真菌病的发生率无明显差异,但随着糖皮质激素使用时间的延长,相关真菌感染风险相对增加,特别是下呼吸道真菌感染和局灶性念珠菌病发生率增加。尽管这项研究是针对使用糖皮质激素的所有患者,并非完全针对 IBD 患者,但对于正在使用或预计需要使用糖皮质激素的 IBD 患者而言具有参考价值。

免疫抑制(特别是多种免疫抑制剂)的使用可能增加真菌感染的机会。Lichtenstein 等<sup>[16]</sup>的研究结果显示,免疫抑制剂的使用并未使 CD 患者的真菌感染率增加,但使用免疫抑制剂后,UC 患者的真菌感染率明显高于未使用免疫抑制剂组(120.07/100 患者·年对 92.47/100 患者·年)。IBD 患者的总病死率和感染相关病死率似乎未受到免疫抑制剂的影响。国内 Chen 等<sup>[17]</sup>在 2011 年报道了 2 例使用免疫抑制剂后合并新型隐球菌脑膜炎的 UC 病例,1 例经骨髓和血液培养证实,另 1 例经脑脊液印度墨汁染色和培养证实。但也有研究认为单一治疗剂量的免疫抑制剂似乎并不会增加 IBD 患者

真菌感染的风险。Chun 等<sup>[18]</sup>的研究对 174 例儿童 IBD 患者进行分析,硫唑嘌呤平均剂量为  $(1.32 \pm 0.42) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,其中 98 例(56.3%)发生 136 次不良事件,无真菌感染的病例。因此,还需要更大样本量的临床研究来阐明免疫抑制剂对 IBD 患者并发真菌感染的远期影响。

目前国内临床使用的生物制剂主要为抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体英夫利西单抗。随着生物制剂的广泛使用,对继发真菌感染风险的担心也在逐渐增加。Lichtenstein 等<sup>[16]</sup>对 1 713 例英夫利西单抗组(5 或 10 mg/kg)和 406 例安慰剂组患者进行分析,两组患者感染率和严重感染率无明显差异,英夫利西单抗似乎对病死率和感染相关病死率亦无明显影响。Alawneh 等<sup>[13]</sup>发现,199 例患者(包括 IBD、类风湿性关节炎等)接受抗 TNF- $\alpha$  制剂(英夫利西单抗、阿达木单抗、依那西普)治疗,平均使用抗 TNF- $\alpha$  制剂的时间为 26.2 个月(范围 1~91 个月),29.1% 的患者同时使用糖皮质激素,54.8% 的患者合用免疫抑制剂(甲氨蝶呤或硫唑嘌呤),结果发现 39 例(19.6%)合并严重感染,包括呼吸道感染(41%)、尿路感染(30.8%)、皮肤感染(20.5%)和 3 例肺结核(7.7%)。接受多种抗 TNF- $\alpha$  制剂治疗是唯一导致感染增加的危险因素( $RR = 1.9, 95\% \text{ CI}: 1.06 \sim 4.0, P = 0.03$ ),矫正年龄、性别、激素使用、免疫抑制剂使用、初始诊断和并存病等混杂因素后,仍得出相同结论。因此,暴露于多种生物制剂会增加感染的机会。随着抗 TNF- $\alpha$  制剂使用的增加,真菌感染的个案报道逐渐增加,这些制剂可引起原发性真菌感染,也会激活潜在的真菌感染。为提高临床医师的警惕性,美国食品药品监督管理局(FDA)在 2008 年 9 月对使用抗 TNF- $\alpha$  制剂治疗提出了需要警惕人体真菌感染的“黑框警告”。使用抗 TNF- $\alpha$  制剂后常见的真菌感染包括组织胞浆菌病、球孢子菌病、念珠菌病、曲霉病、隐球菌、金罗维肺孢子菌肺炎等<sup>[14]</sup>。

### 三、IBD 患者真菌感染的表现和诊断

IBD 患者合并真菌感染的临床表现无特异性,诊断依赖于临床线索、真菌学以及影像学检查等。

对免疫功能受抑的患者,环境中的任何真菌都是潜在的致病原,这些患者中最常分离出的真菌是曲霉菌和念珠菌属。免疫功能受抑的患者(包括 IBD 患者)可发生各类浅部真菌病和深部真菌病,最

常见的感染是角膜炎和甲癣,其他真菌感染为真菌性鼻窦炎、真菌性肺炎、血栓性静脉炎、真菌性腹膜炎、真菌血症、真菌性眼内炎、真菌性化脓性关节炎、真菌性外阴阴道炎和真菌性骨髓炎等。中枢神经系统感染也不少见,如念珠菌性脑膜炎、新型隐球菌性脑膜炎等。

根据感染部位不同可能出现不同的临床表现。真菌性肺炎表现为咳嗽、呼吸困难、胸痛、发热、低氧血症等,这些表现与其他原因的肺部感染表现并无明显差异。肠道内合并真菌感染,可表现为腹痛、腹泻加重、黏液血便等,易被误认为是 IBD 疾病活动或病情加重。因此,存在真菌感染风险的 IBD 患者一旦出现与原有病情不相符的临床表现时,需警惕合并真菌感染的可能性。有时候一些侵袭性真菌感染的延误诊断可能导致致命性后果。

与其他感染性疾病一样,一旦高度怀疑真菌感染,应尽早诊断并予必要的治疗。按照标准诊断程序,确立真菌感染必须通过特殊染色证实组织病理学中存在真菌成分,或临床无菌操作获得的标本中分离出致病真菌<sup>[19]</sup>。目前诊断真菌感染的技术包括:①真菌学和组织病理学检查:充分利用活检组织标本(甚至石蜡包埋的组织标本)、穿刺抽吸的组织标本、无菌引流液、血液、脑脊液等通过真菌培养、特殊染色、显微镜微生物检查、组织病理学等技术鉴定真菌<sup>[14,19-25]</sup>。②通过分子生物学技术检测真菌特异的遗传学信息,如利用上述样本进行特异性 DNA 探针、聚合酶链反应(PCR)、限制性片段长度多态性(RFLP)、DNA 指纹谱、随机扩增 DNA 多态性等<sup>[19,21,25-28]</sup>。巢式 PCR 诊断真菌感染的敏感性为 92.8%、特异性为 94%;定量 PCR-酶联免疫吸附测定(ELISA)技术诊断真菌感染的敏感性为 83.3%、特异性为 91.7%;实时荧光定量 PCR 的敏感性为 100%、特异性为 97%<sup>[19]</sup>。③真菌抗原和血清抗体检测:常用的真菌抗原检测包括 G 实验和 GM 实验。G 实验是检测真菌  $\beta$ -1,3-D-葡聚糖,这种成分广泛存在于除隐球菌和接合菌外的所有其他各类真菌细胞壁中,占细胞壁成分的 50% 以上,且其他微生物、动物和人细胞和细胞外液中均不含有此成分。G 实验诊断真菌感染的敏感性为 55% ~ 100%,特异性为 71% ~ 93%,阳性预测值为 40% ~ 89%,阴性预测值为 73% ~ 100% (与诊断的截断值设置有关)。G 实验具有快速简便的特点,但假阳性率较高。

GM 实验是检测半乳甘露聚糖(GM),GM 广泛存在于曲霉菌属和青霉菌属的细胞壁中,血清或其他体液的 GM 实验可作为侵袭性曲霉菌感染的诊断指标,敏感性为 30% ~ 100%,特异性 38% ~ 98%。由于 IBD 患者存在免疫功能紊乱,相应的抗体产生可能受到影响,因此,血清或体液中抗真菌抗体的检测对 IBD 患者的意义受到一定限制<sup>[19,21,24-25]</sup>。

影像学检查,包括胸片、CT、MRI、B 超、PET-CT 等,尽管缺乏特异性,但对发现实质器官的侵袭性损害有一定的帮助<sup>[19,29]</sup>。

#### 四、真菌感染的治疗

根据感染的部位和严重程度,真菌感染的治疗策略有所不同。局灶性真菌感染通常使用局部抗真菌药物,而播散性真菌感染通常需要系统性使用抗真菌药物,有时还需要进行外科清创术、免疫疗法等<sup>[19-20]</sup>。

一般而言,一旦确立真菌感染,对机体免疫功能具有抑制作用的药物原则上需要停止使用,包括免疫抑制剂、生物制剂等。如真菌感染仅是浅表的(如皮肤局部感染)且局部抗真菌药物能有效控制,此时是否需要停用免疫抑制剂,需要认真重新评估 IBD 病情与继续使用的利弊关系,但继续使用抗 TNF- $\alpha$  制剂的风险增大。表 1 中列出的几种感染一旦确立,必须停用包括抗 TNF- $\alpha$  单抗在内的生物制剂<sup>[14,20,30]</sup>。

目前尚无粪菌移植对 IBD 合并真菌感染影响的研究报道。商业性真菌制剂、益生菌制剂对 IBD 合并真菌感染的临床疗效也不确切<sup>[4]</sup>。

#### 五、IBD 合并真菌感染的预防

目前没有预防真菌感染的疫苗,包括针对金罗维肺孢子菌的疫苗。

目前并没有证据支持 IBD 患者在使用免疫抑制剂或生物制剂前进行真菌感染筛查,但来自于疫区或既往有真菌感染病史的 IBD 患者,在使用免疫抑制剂和生物制剂前,有必要进行真菌感染指标的筛查<sup>[20]</sup>。

免疫功能受抑的 IBD 患者,在日常生活中应尽量避免接触真菌孢子,如稻草秸秆、农作物堆场、食用菌工作场所等。真菌感染高危的住院患者,尽可能入住具有高效空气滤过和正压系统的病房,避免接触土壤、水龙头、淋浴器等。

对伴有白细胞减少症的患者,尽快提升血白细

表 1 常见真菌感染的药物治疗<sup>[14,20,30]</sup>

真菌感染	治疗药物
组织胞浆菌病	轻-中度肺部感染:伊曲康唑 0.2~0.4 g/d, 6~12 周 严重肺部感染或播散性感染:两性霉素 B, 0.7~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 1~2 周后, 伊曲康唑 0.2 g bid×12 周; 严重低氧血症时, 可加用甲基氢化泼尼松 中枢神经系统感染: 两性霉素 B
球孢子菌病	氟康唑 0.4~0.8 g/d, 3~6 个月 重症:两性霉素 B 0.5~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 直到临床症状改善后改为氟康唑 0.4~0.8 g/d, 12 个月
念珠菌病	黏膜-皮肤念珠菌病: 制霉菌素(10~50)万 U, 2~3 次/d 播散性或系统性感染: 一线选择氟康唑负荷剂量 0.8 g/d, 然后 0.4 g/d, 14 d; 或两性霉素 B 0.5~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 14 d。二线药物:卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净
曲霉病	侵袭性感染:伏立康唑初始负荷剂量 6 mg/kg, q12 h×2 次后, 维持剂量 4 mg/kg, q12 h, 连续 6~12 周或直至症状消失 二线药物: 两性霉素 B、泊沙康唑、伊曲康唑、卡泊芬净
隐球菌	轻度肺部感染: 氟康唑 0.4 g/d, 6~12 个月 重度肺部感染和中枢神经系统感染: 脂质体两性霉素 B 3~4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 静脉给药, 或两性霉素 B 脂质体复合物 5 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 静脉给药 + 氟胞嘧啶 100 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> , 分 4 次口服(按肾功能调整), 2 周, 然后改为氟康唑 0.4 g/d, 8 周 一线治疗药物: 甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(复方新诺明)2 粒, 3 次/d, 21 d。
金罗维肺孢子菌肺炎	动脉氧分压低于 70 mm Hg 的急性肺炎患者: 甲氧苄啶-磺胺甲恶唑静脉给药(剂量按甲氧苄啶 15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 计算) + 泼尼松 40 mg bid, 5 d, 然后逐渐减量至停用 二线治疗药物: 静脉用喷他脒、阿托伐醌、甲氧苄啶和氨苯砜, 或喷他脒和克林霉素 + 伯氨喹, 14~21 d

胞计数可有效预防真菌感染, 必要时停用免疫抑制剂<sup>[19,30]</sup>。

由于人体自身有众多的真菌常驻, 环境中真菌也是无处不在, 对每个接受免疫抑制剂治疗的 IBD 患者进行常规真菌预防性治疗是没有必要、也不现实的。因此, 没有必要对这些患者进行一级化学预防治疗; 至于是否需要二级预防治疗, 建议与相关的专家进行认真细致地讨论后再作出决定。

同样, 对使用免疫抑制剂的 IBD 患者, 目前全球也没有统一的针对金罗维肺孢子菌肺炎的化学预防建议。meta 分析提示, 血液系统恶性肿瘤和器官移植患者, 在预防性使用磺胺甲恶唑后, 金罗维肺孢子菌肺炎的发病率下降了 91%; 使用磺胺甲恶唑预防治疗后, CD4<sup>+</sup> 计数 <200/mL 的人类免疫缺陷病毒(HIV)患者罹患金罗维肺孢子菌肺炎的风险也明显降低。因此, 对于金罗维肺孢子菌肺炎标准预防的建议是: ①当患者使用 3 种免疫抑制剂, 其中一种为抗 TNF-α 单抗或钙调神经蛋白抑制剂时, 标准的化学预防推荐使用甲氧苄啶-磺胺甲恶唑(复方新诺明): 80~400 mg/d, 每天 1 次, 或 160~800 mg/次, 每周 3 次; ②当患者使用 2 种免疫抑制剂, 其中一种是钙调神经蛋白抑制剂或抗 TNF-α 单抗时, 可考虑化学预防(磺胺甲恶唑), 但是否值得推荐尚不明确<sup>[20]</sup>。

目前尚不清楚商业性真菌制剂、益生菌制剂、

粪菌移植是否有助于预防 IBD 患者的真菌感染<sup>[4]</sup>。

综述所述, IBD 患者可能是真菌感染的高危人群, 在慢病管理的过程中必须密切关注真菌感染的可能风险, 及时发现并予以治疗。对于 IBD 患者而言, 必须远离真菌源, 外出旅行时征询医师的意见。

### 参考文献

- 1 牛海静, 苏秉忠. 消化道真菌及其相关疾病研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10(6): 377-379.
- 2 Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(6): 405-416.
- 3 车媛, 刘凯, 李秋荣. 真菌菌群在肠道疾病中的作用进展[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(6): 378-381.
- 4 Underhill DM, Pearlman E. Immune Interactions with Pathogenic and Commensal Fungi: A Two-Way Street[J]. Immunity, 2015, 43(5): 845-858.
- 5 Bourgeois C, Kuchler K. Fungal pathogens-a sweet and sour treat for toll-like receptors [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2012, 2: 142.
- 6 Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis [J]. Science, 2012, 336(6086): 1314-1317.

- 7 Eriksson M, Johannssen T, von Smolinski D, et al. The C-Type Lectin Receptor SIGNR3 Binds to Fungi Present in Commensal Microbiota and Influences Immune Regulation in Experimental Colitis[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 196.
- 8 Qiu X, Zhang F, Yang X, et al. Changes in the composition of intestinal fungi and their role in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10416.
- 9 Li Q, Wang C, Tang C, et al. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 (6): 513-523.
- 10 Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (7): 1149-1155.
- 11 Montagna MT, Lovero G, Coretti C, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients [J]. *Infection*, 2014, 42 (1): 141-151.
- 12 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT<sup>TM</sup> registry [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107 (9): 1409-1422.
- 13 Alawneh KM, Ayesh MH, Khassawneh BY, et al. Anti-TNF therapy in Jordan: a focus on severe infections and tuberculosis[J]. *Biologics*, 2014, 8: 193-198.
- 14 Ali T, Kaitha S, Mahmood S, et al. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections [J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2013, 5: 79-99.
- 15 Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care; A Population-Based Cohort Study [J]. *PLoS Med*, 2016, 13 (5): e1002024.
- 16 Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107 (7): 1051-1063.
- 17 Chen LP, Li J, Huang MF, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in ulcerative colitis with immunosuppressants[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17 (9): 2023-2024.
- 18 Chun JY, Kang B, Lee YM, et al. Adverse events associated with azathioprine treatment in korean pediatric inflammatory bowel disease patients [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013, 16 (3): 171-177.
- 19 Badiie P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management [J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139 (2): 195-204.
- 20 Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8 (6): 443-468.
- 21 Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a) [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57 (4): e22-e121.
- 22 Frickmann H, Loderstaedt U, Racz P, et al. Detection of tropical fungi in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: still an indication for microscopy in times of sequence-based diagnosis? [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 938721.
- 23 Nawrot U, Kowalska-Krochmal B, Sulik-Tyszka B, et al. Evaluation of blood culture media for the detection of fungi [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34 (1): 161-167.
- 24 Badiie P. Evaluation of human body fluids for the diagnosis of fungal infections [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 698325.
- 25 Kozel TR, Wickes B. Fungal diagnostics [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4 (4): a019299.
- 26 Gosiewski T, Jurkiewicz-Badacz D, Sroka A, et al. A novel, nested, multiplex, real-time PCR for detection of bacteria and fungi in blood [J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14: 144.
- 27 Simmer PJ, Uhl JR, Hall L, et al. Broad-range direct detection and identification of fungi by use of the PLEX-ID PCR-electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) system [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51 (6): 1699-1706.
- 28 Rampini SK, Zbinden A, Speck RF, et al. Similar efficacy of broad-range ITS PCR and conventional fungal culture for diagnosing fungal infections in non-immunocompromised patients [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16 (1): 132.
- 29 Tsopeles C. Radiotracers used for the scintigraphic detection of infection and inflammation [J]. *Scientific World Journal*, 2015, 2015: 676719.
- 30 Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4 (4): 167-185.